

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication : **2 437 838**
(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 78 23535

(54) **Médicament pour le traitement de l'adénome bénin de la prostate.**

(51) Classification internationale. (Int. Cl 3) A 61 K 45/06.

(22) Date de dépôt 9 août 1978, à 16 h 12 mn.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *Demande de brevet déposée en République Fédérale d'Allemagne
le 25 juillet 1978, n. P 28 32 531.7 au nom de la demanderesse.*

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 18 du 30-4-1980.

(71) Déposant : Société dite : ROECAR HOLDINGS N.V., résidant aux Antilles Néerlandaises.

(72) Invention de :

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : A. Casalonga, 8, avenue Percier, 75008 Paris.

La présente invention concerne un médicament pour le traitement de l'adénome bénin de la prostate.

L'adénome bénin de la prostate joue un rôle important dans les statistiques sociales, car le pourcentage de porteurs d'un adénome de la prostate croît presque exponentiellement avec l'âge. Dans le traitement de l'adénome, on a utilisé jusqu'ici essentiellement quatre groupes de médicaments, et notamment des extraits de plantes et d'organes auxquels on attribue un effet tonifiant. En outre, on utilise des agents de blocage des récepteurs α et depuis peu, on essaie également d'utiliser pour le traitement les macrolides du type polyénestels que la Candicine et la Nystatine. Outre l'élimination de la glande par une opération, le traitement par des hormones a acquis une très grande importance, traitement au cours duquel on utilise principalement des hormones génitales femelles. Cependant, toutes les méthodes de traitement usuelles jusqu'ici ne représentent pas une thérapie de causalité et provoquent en outre des effets secondaires plus ou moins prononcés qui, notamment dans le cas du traitement avec les hormones femelles, conduisent à des effets de féminisation.

Etant donné que l'élimination de l'adénome par opération chez de nombreux patients n'est pas possible ou n'est pas désirable pour des raisons objectives et subjectives, il est donc nécessaire de disposer d'un agent pour la thérapie efficace conservatrice de l'adénome de la prostate.

Conformément à l'invention, on propose des médicaments pour le traitement de l'adénome de la prostate, qui sont caractérisés en ce qu'ils contiennent des composés qui conduisent à un abaissement et/ou une normalisation du taux de prostaglandines.

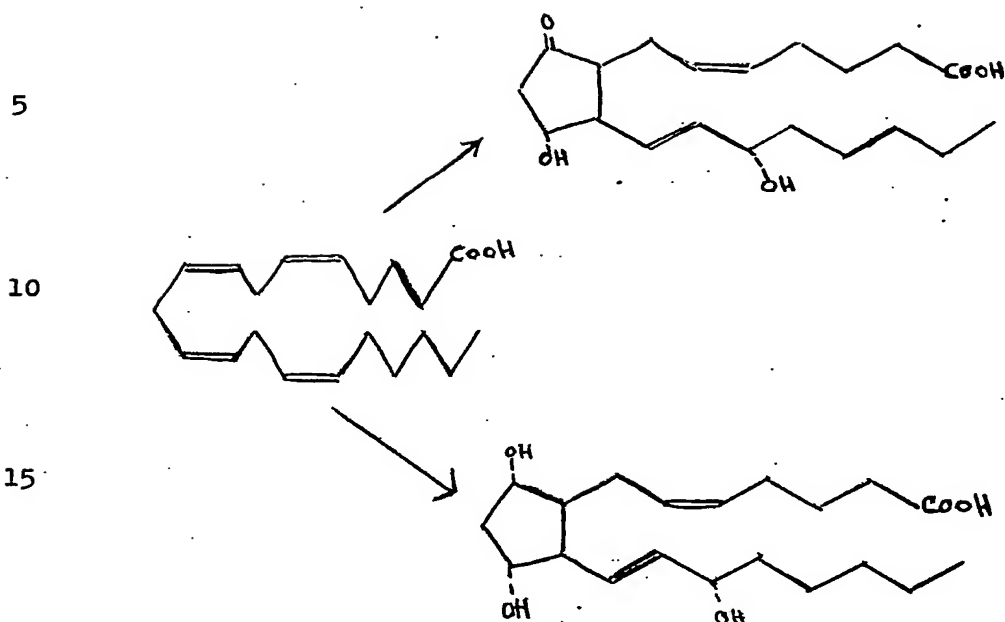
Les prostaglandines sont largement répandues dans tous les organismes de mammifères. C'est seulement depuis quelques années que la recherche s'est préoccupée de manière intensive de l'isolement et de la connaissance de l'importance biologique des prostaglandines. D'après les connaissances actuelles, il existe de nombreuses prostaglandines ou précurseurs de prostaglandines dont la structure varie légèrement et dont l'importance biologique réside dans leur large diffusion, leur activité élevée et dans la diversité de leurs effets sur le métabolisme. Ces différentes actions sont dues au fait que la synthèse intra-cellulaire des prostaglandines peut être déclenchée par une excitation ou une altération des membranes cellulaires, les phospholipases libérant dans la première phase à partir des lipides

des membranes, des précurseurs de prostaglandines; au fait que par ailleurs, diverses hormones telles que par exemple la bradykinine, l'acétylcholine ou l'histamine augmentent la synthèse et la libération des prostaglandines et en outre que les prostaglandines stimulent
5 aussi bien le système adényl-cyclase que le système guanyl-cyclase, et peuvent conduire ainsi à une augmentation des concentrations intra-cellulaires de APM et GPM.

Comme cela est déjà connu, les effets des prostaglandines varient selon les types de prostaglandines utilisés et les organes
10 testés. Ainsi, par exemple, l'adényl-cyclase est stimulée dans les organes endocrines par les prostaglandines E_1 et E_2 , mais est par contre inhibée dans le tissu adipeux. Et cela explique pourquoi les prostaglandines peuvent par exemple aussi bien augmenter qu'
15 abaisser le taux de APM de la cellule dans l'organe concerné. En outre, il est connu que les prostaglandines classiques PGE_2 et $PGF_{2\alpha}$ ou leurs précurseurs peuvent provoquer et entretenir des réactions inflammatoires. On défend aujourd'hui partiellement l'idée que ce
20 ne sont pas prostaglandines primaires telles que PGE_2 et $PGF_{2\alpha}$ qui jouent le rôle le plus important dans les inflammations, mais que ce rôle revient aux produits d'oxydation intermédiaires dans la
synthèse des prostaglandines.

La biosynthèse des prostaglandines part des phospholipides des membranes, qui sont transformés en acide arachidonique et
convertis par des radicaux oxygénés en endoperoxyde-prostaglan-
25 dines. A partir de ces endoperoxyde-prostaglandines se forment par une réaction ultérieure les prostaglandines relativement stables, à savoir les thromboxanes, et la prostacycline relativement instable.

La formation de PGE_2 et $PGF_{2\alpha}$ à partir de l'acide arachi-
30 donique peut être représentée par les formules suivantes :



Dans la représentation par les formules, on ne tient cependant pas compte du fait que l'acide arachidonique réagit int. médiairement à l'aide de radicaux oxygénés et de cyclooxygénases. Les formes d'endoperoxyde ainsi obtenues sont déjà des composés à activité élevée qui possèdent vraisemblablement une activité plus importante que les prostaglandines se formant à partir de ces endoperoxydes.

La période biologique des prostaglandines et notamment des précurseurs est très courte. La dégradation a lieu rapidement par oxydation sur l'atome de carbone 15, puis par β -oxydation typ des acides gras.

Le mécanisme d'action des substances ayant des effets d'inhibition des prostaglandine - synthétases est, malgré une activité décelable cliniquement, en grande partie encore non élucidé et parfois même contradictoire. Ainsi, les effets anti-inflammatoires, antipyrétiques et analgésiques de l'acide acétylsalicylique peuvent être expliqués encore relativement facilement, étant donné que l'effet inhibiteur de l'acide acétylsalicylique peut être supprimé par PGE_2 . Cependant, l'acide acétylsalicylique empêche le regroupement des plaquettes sanguines en raison d'une interven

dans la synthèse des prostaglandines, mais cet effet n'est pas annulé par addition de PGE_2 ou $\text{PGF}_{2\alpha}$, de sorte que d'autres mécanismes d'action peuvent exister.

L'adénome de la prostate apparaît le plus souvent après 50 ans, en raison d'un déplacement de la relation androgènes-oestrogènes à l'intérieur de la glande. Chez les hommes, il se produit ensuite un grossissement des glandes initialement femelles autour de l'urètre, à la suite de quoi la prostate proprement dite est aplatie telle une capsule, de sorte que la grande masse de la glande prostatique est dégénérée et enfin ne forme plus qu'une capsule autour de la tumeur. Il se produit le plus souvent de mauvaises régulations dans le mécanisme du sphincter, qui entraînent ensuite d'autres troubles fonctionnels. On ne constate généralement pas de phénomènes inflammatoires dans ce schéma de maladie. Il n'est pas non plus clair pour quelles raisons il se produit un déplacement de l'équilibre entre les androgènes et les oestrogènes.

On a alors constaté de façon surprenante que des substances qui exercent un effet inhibiteur ou de diminution sur la biosynthèse des prostaglandines présentent une activité remarquable dans le traitement de l'adénome de la prostate. Le mécanisme exact du mode d'action n'a pas pu jusqu'ici être clairement élucidé étant donné que, comme on l'a déjà indiqué ci-dessus, l'effet des différentes prostaglandines est différent et en outre, il existe plusieurs possibilités d'intervenir dans la synthèse des prostaglandines par blocage d'enzymes. Cependant, puisque dans le cas des composés en question, il se produit toujours un abaissement ou une normalisation du taux total de prostaglandines, on doit partir du fait que la formation de l'adénome de la prostate est liée à un taux modifié de prostaglandines en raison d'un équilibre perturbé entre les androgènes et les oestrogènes. Cette hypothèse est en accord avec la constatation que l'on trouve dans Lancet 8039, 624-626, 1977, que dans le cas des néoplasmes de mammifères, on observe dans le cas des tumeurs bénignes, une augmentation nette du taux de prostaglandines qui est encore bien supérieure dans le cas des néoplasmes malins. Aux composés pouvant être utilisés conformément à l'invention, appartiennent toutes les substances pour lesquelles il est connu qu'elles conduisent à un abaissement ou à une normalisation relativement lents du taux de prostaglandines

dans le tissu. En particulier dans le cas du traitement de la polyarthrite chronique, il s'est avéré dans les dernières années que pour faire diminuer le taux de prostaglandines, on utilise de préférence des composés qui présentent une action relativement
 5 lente et équilibrée, car dans le cas d'une diminution relativement rapide du taux de prostaglandines, il peut se produire des réactions dites excédentaires qui influencent la compatibilité et l'efficacité du médicament.

Aux composés utilisés de préférence, appartiennent les
 10 dérivés de l'acide salicylique tels que l'acide acétylsalicylique, le salicylamide, et le benorilate; les dérivés de l'acide anthranilique tels que l'acide méfénaminique, l'acide flufénaminique, et l'acide niflumique; les dérivés de l'acide phénylacétique tels que l'ibuprofène, le cétoprofène, le fluorobiprofène, l'indoprofène,
 15 le fénoprofène, le fenbufène, le naproxène, la tolmétine, l'alcofénac et le diclofénac; les dérivés de la pyrazolidine tels que la phénylbutazone, l'oxyphenbutazone, la cétophénylbutazone, la mofébutazone, la clofézone, la bumadizone, la pyrazinobutazone et l'azapropazone; les dérivés de l'indole tels que l'indométhacine et
 20 le sulindac et d'autres composés connus, qui ont de l'influence sur la formation des prostaglandines, et qui doivent être classés dans différentes classes de substances chimiques, tels que la benzydamine, la diftalone, le piroxicame et la proquazone. Les différentes classes de substances sont rassemblées dans les tableaux
 25 suivants 1 à 6, qui contiennent également les doses usuelles et celles utilisées conformément à l'invention.

Tableau 1

Dérivés de l'acide salicylique:

30	Acide acétylsalicylique	3000 - 6000 mg
	Salicylamide	3000 - 6000 mg
	Benorilate	5000 - 8000 mg

Tableau 2

Dérivés de l'acide anthranilique:

35	Acide méfénaminique	1000 mg
	Acide flufénaminique	600 mg
	Acide niflumique	750 - 1000 mg

Tableau 3

Dérivés de l'acide phénylacétique :

5	Ibuprofène	1200 - 2400 mg
	Cétoprofène	150 - 300 mg
	Fluorobiprofène	150 - 300 mg
	Indoprofène	300 - 600 mg
	Fénoprofène	1800 - 2400 mg
10	Fenbufène	600 mg
	Naproxène	500 - 750 mg
	Tolmétine	800 - 1800 mg
	Alcofénac	2000 - 3000 mg
	Diclofénac	75 - 150 mg

Tableau 4

15 Dérivés du pyrrole et de la pyrazolidine :

20	Phénylbutazone	400 - 800 mg
	Oxyphenbutazone	300 - 600 mg
	Cétophénylbutazone	750 - 1500 mg
	Mofébutazone	400 - 800 mg
	Clofézone	600 - 1200 mg
25	Bumadizone	440 - 880 mg
	Pyrazinobutazone	300 - 600 mg
	Azapropazone	900 - 1800 mg

Tableau 5

Dérivés indole/indène :

30	Indométhacine	75 - 200 mg
	Sulindac	300 - 400 mg

Tableau 6

Autres classes de substances diverses :

35	Benzydamine	200 - 400 mg
	Diftalone	2000 mg
	Piroxicame	40 mg
	Proquazone	600 - 1200 mg

40 En dehors des composés indiqués dans les tableaux, on peut naturellement utiliser toutes les autres substances dont on sait qu'elles conduisent à une diminution ou à une normalisation régulière mais relativement faible du taux de prostaglandines dans le tissu.

Le traitement avec les composés utilisés conformément à l'invention peut avoir lieu de manière connue en soi à l'aide de comprimés, de dragées, de pilules, de gouttes, de suppositoires ou de solutions injectables. On utilise de préférence les substances sous forme de comprimés ou de dragées et on les administre trois fois par jour après les repas. La dose utilisée habituellement se déduit des tableaux 1 à 6 ci-dessus.

En outre, on doit tenir compte lors du traitement et dans le cas d'autres maladies, de la compatibilité connue en soi ou de la tendance aux effets secondaires des substances. On peut partir de la règle approximative suivante, à savoir que l'activité augmente approximativement dans l'ordre dérivés de l'acide anthranilique, dérivés de l'acide phénylacétique, dérivés de la pyrazolidine et dérivés de l'indole et la compatibilité diminue simultanément dans l'ordre inverse.

L'obtention des préparations pharmaceutiques a lieu de façon connue en soi et appartient à l'état de la technique.

Au cours des essais cliniques, on administre au patient atteint d'un adénome bénin de la prostate, trois à quatre fois par jour, deux comprimés d'acide acétylsalicylique ayant une teneur en composé actif de 0,5 g, trois à quatre fois par jour deux comprimés de salicylamide ayant une teneur en matière active de 0,5 g, deux fois par jour une capsule d'indométhacine ayant une teneur en matière active de 50 mg ou quatre fois par jour une dragée d'ibuprofène ayant une teneur en matière active de 400 mg.

La durée de traitement est en général d'au moins 6 semaines parfois plus longue. On a pu constater objectivement que des quantités résiduelles d'urine allant jusqu'à 100 ml ont été rétablies chez tous les patients; des quantités résiduelles d'urine comprises entre 100 et 200 ml ont été rétablies également complètement chez plus de 50% des patients, tandis que des quantités résiduelles d'urine comprises entre 200 et 500 ml montrent encore un net abaissement du volume total. La grosseur de la prostate est nettement influencée presque dans tous les cas et la pression de la vessie a augmenté de manière importante chez presque tous les patients.

REVENDICATIONS

1. Médicament pour le traitement de l'adénome bénin de la prostate, caractérisé par le fait qu'il contient des composés ayant une action de diminution ou de normalisation lente du taux de prostaglandines du tissu.

2. Médicament selon la revendication 1, caractérisé par le fait qu'il contient des substances normalisant le taux de prostaglandines, de la série de l'acide salicylique, notamment l'acide acétylsalicylique, le salicylamide et le benorilate.

3. Médicament selon la revendication 1, caractérisé par le fait qu'il contient des substances normalisant le taux de prostaglandines, de la série de l'acide anthranilique, notamment l'acide méfénaminique, l'acide flifénaminique et l'acide niflumique.

4. Médicament selon la revendication 1, caractérisé par le fait qu'il contient des substances normalisant le taux de prostaglandines, de la série de l'acide phénylacétique, notamment l'ibuprofène, le kétoprofène, le fluorobiprofène, l'indoprofène, le fénoprofène, le fenbufène, le naproxène, la tolmétine, l'alcofénac et le diclofénac.

5. Médicament selon la revendication 1, caractérisé par le fait qu'il contient des composés normalisant le taux de prostaglandines, appartenant à la série du pyrrole et de la pyrazolidine, notamment la phénylbutazone, l'oxyphenbutazone, la cétophénylbutazone, la morébutazone, la clofézone, la bumadizone, la pyrazinobutazone, l'azapropazone.

6. Médicament selon la revendication 1, caractérisé par le fait qu'il contient des substances normalisant le taux de prostaglandines, appartenant à la série de l'indole, notamment l'indométhacine et le sulindac.

7. Médicament selon la revendication 1, caractérisé par le fait qu'il contient des substances normalisant le taux de prostaglandines, ayant diverses structures chimiques, notamment la benzydamine, la diftalone, le piroxicame et la proquazone.